UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1952-1953 N° 202

CONTRIBUTION à l'Etude des Formes Neurologiques des Hépatites à virus

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 27 Juillet 1953

par

Michel HONORAT

Elève de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies
Diplomé de Médecine Tropicale

né à TOULON (Var), le 1er Décembre 1928

Examinateurs de la Thèse

MM. DELMAS-MARSALET, professeur .... *Président*
FONTAN, professeur..... *Juges*
VERGER, agrégé ..... *Juges*
LAVIGNOLLE, agrégé ..... *Juges*

BORDEAUX

IMPRIMERIE CASTERA
98, Rue Fondaudège

1953

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543913_0083

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1952-1953 N° 202

CONTRIBUTION à l'Etude des Formes Neurologiques des Hépatites à virus

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 27 Juillet 1953

par

Michel HONORAT

Elève de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies
Diplomé de Médecine Tropicale

né à TOULON (Var), le 1er Décembre 1928

Examinateurs de la Thèse

MM. DELMAS-MARSALET, professeur .... *Président*
FONTAN, professeur..... *Juges*
VERGER, agrégé ..... *Juges*
LAVIGNOLLE, agrégé ..... *Juges*

BORDEAUX

IMPRIMERIE CASTERA
98, Rue Fondaudège

1953

FACULTÉ DE MÉDECINE & DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE.
DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR :** M. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF, CRUCHET.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	CREYX.	*Zoologie et parasitologie*	SIGALAS.
id.	BROUSTET.	*Pathologie gén. et expérimentale*	SARIC.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	*Clinique ophtalmologique*	BEAUVIEUX
id.	MASSÉ.	*Clinique chirurg. inf. et orthop.*	POUYANNE
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	*Clinique des maladies infectieuses*	AUBERTIN.
Clinique gynécologique	MAGENDIE.	*Chimie biologique et médicale*	TAYEAU.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY.	*Physique méd. et pharmaceutique*	PIFFAULT.
Anatomie	DUFOUR.	*Méd. col. et clin. mal. exotiques*	BONNIN.
Anatomie générale et histologie	MAYER.	*Clin. malad. cutanées et syphilit.*	JOULIA.
Hygiène et clin. de la tuberculose	PIÉCHAUD.	*Clin. des mal. des voies urinaires.*	DARGET.
Médecine légale et méd. du travail	DERVILLÉE.	*Clin. mal. nerveuses et mentales*	DELMAS-MARSALET
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	REBOUL.	*Clin. d'oto-rhino-laryngologie*	PORTMANN
Chimie	MESNARD.	*Toxicologie et hygiène appliquée*	CASTAGNO
Matière médicale	GOLSE.	*Clinique odonto-stomatologique*	DUBECQ.
Pharmacie	VITTE.	*Botanique et cryptogamie*	GIRARD.
Physiologie	FABRE.	*Thérapeutique*	N...
Clin. médic. des malad. des enfants.	FONTAN.		

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales). BLANQUET (Physique Pharmaceutique).

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.		MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL.	*Pharmacie* (1re Section)	R. GOLSE.
Physiologie	Mlle ROUGIER.	*Pharmacie* (2e Section)	MASQUELIE
Bactériologie	MOUSTARDIER	*Pharmacie* (3e Section)	CAZAUX.
Anatomie pathologique	LÉGER.	*Biochimie médicale*	NEUZIL.
Anatomie	RIGAUD.	*Pathologie expérimentale*	FAURE.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Médecine générale	DUBARRY.	*Obstétrique*	CHASTRUSS
id.	TRAISSAC.	*id.*	FAUGÈRE.
id.	BERGOUIGNAN.	*Ophtalmologie*	BESSIÈRE.
id.	LENG-LÉVY.	*Oto-rhino-laryngologie*	DESPONS.
id.	LAVIGNOLLE.	*Dermatologie et syphiligraphie*	LE COULAN
id.	MORETTI.	*Pédiatrie et puériculture*	VERGER.
Chirurgie générale	LAUMONIER.	*Médecine légale et méd. du travail.*	L'ÉPÉE.
id.	CHAVANNAZ.	*Electro-radiologie*	LACHAPÈLL
id.	VILLAR.	*Odonto-stomatologie*	BENOIT.
id.	TINGAUD.	*Urologie*	LANGE.
id.	DEPAULIS.		

AGRÉGÉ LIBRE

M. MAHON (Obstétrique).

COURS COMPLEMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	DUFOUR.	*Obstétrique sociale*	MAHON.
Accouchements	CHASTRUSSE.	*Organographie et physiol. végétale*	TEMPÈRE.
Puériculture	VERGER.	*Chimie biologique analytique*	MARQUEVIELLE
id.	PÉRY.	*Chimie analytique*	BABIN.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	*Pathologie chirurgicale*	LAUMONIE
id.	COUSTOU.	*id.*	VILLAR.
Anatomie	CABANIÉ.	*Zoologie pharmaceutique*	BAILENGE
Cryptogamie	LAUBIE.		

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MES AMIS

A TOUS MES CAMARADES
DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE
ET DE LA FACULTE

A MONSIEUR LE MEDECIN GENERAL GALIACY

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies,
Commandeur de la Légion d'Honneur,
Croix de Guerre,
Médaille de la Résistance,
Officier d'Académie.

A MONSIEUR LE MEDECIN EN CHEF
DE PREMIERE CLASSE SIMON

Sous-Directeur de l'Ecole Principale
du Service de Santé de la Marine et des Colonies,
Médecin des Hôpitaux de la Marine,
Officier de la Légion d'Honneur,
Officier d'Académie,
Médaille d'Argent de l'Education Nationale.

A MES MAITRES
DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE
ET DES HOPITAUX MARITIMES

A MES MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE LAVIGNOLLE

Médecin des Hôpitaux,

A qui nous devons l'inspiration de ce travail et qui nous a guidé dans son élaboration. Nous tenons à l'assurer de notre respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE VERGER

Médecin des Hôpitaux,
Officier d'Académie.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR FONTAN

Professeur de Clinique Médicale des Maladies des Enfants,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Officier de l'Instruction Publique.

A MON MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR AUBERTIN

Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Croix de Guerre 1914-1918,
Officier de l'Instruction Publique,
Chevalier de l'Ordre de la Santé Publique.

Qui nous a insufflé au cours de nos études la plupart des connaissances médicales que nous possédons et l'amour de notre métier.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DELMAS-MARSALET

Professeur de Clinique des Maladies Nerveuses et Mentales,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Croix de Guerre,
Officier de l'Instruction Publique.

Qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider notre thèse.

Qu'il nous permette de lui présenter nos sentiments de respectueuse gratitude.

AVANT-PROPOS

Le problème que nous avons abordé entre dans le cadre des maladies à virus que les cliniciens et bactériologues du XX^{e} siècle se préoccupent d'isoler de l'ensemble de la pathologie générale.

En effet, depuis longtemps, certains syndromes inexpliqués par les méthodes modernes de diagnostic ont fait naître l'hypothèse d'un agent causal invisible, auquel on a donné le nom d'ultra-virus.

De nos jours les examens de laboratoire les plus perfectionnés ont apporté la preuve de l'existence réelle de ces agents virusiens : les procédés d'inoculation ont permis d'authentifier la présence de ces virus dans les humeurs de certaines affections qui semblaient jusqu'alors primitives, et ont fait ainsi éclater le cadre clinique dans lequel elles étaient isolées.

C'est précisément cette multiplication des symptômes rencontrés au cours des affections virusiennes, qui nous amène à présenter l'étude des manifestations nerveuses de l'une d'entre elles, de réalité nosologique récemment définie : l'hépatite épidémique.

Cette forme clinique des hépatites à virus fait encore partie du domaine à peu près exclusif du clinicien; l'investigation approfondie du laboratoire n'étant pas encore entrée dans la pratique courante.

Aussi ce n'est pas sans une certaine crainte que nous avons abordé le sujet de notre thèse inaugurale, et les difficultés que nous avons rencontrées dans la recherche de nos observations, ont confirmé notre appréhension.

Il n'en demeure pas moins que ce bref exposé sur une forme clinique rare de l'ictère épidémique peut inviter le clinicien à rechercher l'étiologie virale de certains syndromes nerveux, en apparence primitifs.

Nous connaissons déjà l'attirance élective de certains virus pour un tissu déterminé, mais nous savons aussi qu'ils n'y demeurent pas exclusivement : le virus de la poliomyélite, à côté de son neurotropisme bien connu, possède une affinité musculaire et intestinale; d'autre part, au cours de la mononucléose infectieuse dont le diagnostic peut être confirmé par une réaction biologique spécifique, il est apparu des manifestations nerveuses qui, bien que rares, n'en existent pas moins.

Depuis longtemps les auteurs décrivent une symptomatologie nerveuse en corrélation avec des troubles hépatiques : dès 1860, Brown-Séquard parlait de paralysies et maladies des centres nerveux dues à l'action des poisons detenus dans l'organisme du fait d'affections hépatiques.

Au cours de l'ictère épidémique le problème est double : les manifestations nerveuses pouvant être dues à l'atteinte du système nerveux par le virus, ou à des troubles du métabolisme des constituants de la cellule nerveuse essentiellement fragile, et secondaires à des lésions du foie.

Actuellement il est malaisé de citer des pourcentages quant à l'atteinte du système nerveux par le virus de l'hépatite, d'autant plus que l'on rencontre quelquefois des formes anictériques de diagnostic très difficile. Nous avons recueilli toutes les observations d'ictères par hépatite soupçonnés d'origine virale, dans le service de clinique médicale de M. le Professeur Aubertin, depuis l'année 1934. Nous insistons sur ces simples soupçons, car aucune étiologie infectieuse primitive, tant spirochétienne qu'à germes banaux, n'a pu être mise en évidence, pas plus qu'une origine toxique, lithiasique ou néoplasique.

C'est un total de 76 observations d'ictères infectieux primitifs où l'on retrouve parfois une notion d'épidémicité. Nous avons éliminé les ictères graves dont les manifestations nerveuses sont de description classique, pour ne garder que deux formes particulières d'ictères aggravés, qui nous ont paru intéressantes pour notre étude.

Parallèlement à cette recherche, nous avons retrouvé dans le service de clinique de neuro-psychiatrie de M. le Professeur Delmas-Marsalet, durant à peu près le même nombre d'années, toutes les manifestations neurologiques secondaires à un ictère par hépatite virale. Il en existe cinq observations manifestes que nous soumettrons à l'appréciation de nos juges.

HISTORIQUE

C'est au cours de la deuxième guerre mondiale que l'origine virusienne des ictères épidémiques a été démontrée : c'est aux auteurs allemands Siede, Meding, Louz, que revient le mérite d'avoir mis en évidence, en 1941, la présence d'un virus spécifique.

Les travaux de Barker et Coll, en 1945, sur les épidémies de jaunisse qui décimèrent les troupes américaines cantonnées en Afrique du Nord et en Italie, et les rapports de Gardner, en 1949, auprès des armées américaines d'occupation en Allemagne, contribuèrent au développement de son étude. Mais depuis très longtemps déjà, les médecins font mention de ces épidémies.

Hippocrate appelle ictère épidémique celui qui survient en toutes saisons : les médecins grecs, arabes et romains

en parlent fréquemment, mais ce n'est guère qu'au commencement du XVII[e] siècle que débute son histoire et encore ne trouvons-nous souvent sur sa nature que des notions vagues et peu précises. OZANAM, dans son *Histoire générale des épidémies,* déclare n'avoir rien trouvé sur ce sujet dans les écrits antérieurs au XVII[e] siècle; puis, passant en revue les principales constitutions épidémiques saisonnières de l'Europe, il signale des jaunisses dans le dernier trimestre de la constitution médicale de Berlin, en 1699.

Pendant l'été de 1702, de nombreux ictères apparaissent de nouveau dans cette ville. La constitution épidémique de la Hongrie révèle, dans le deuxième trimestre de 1703, des « fièvres bilieuses » fréquentes qui dégénèrent souvent en jaunisses. En mars et avril 1705, l'ictère fut également très fréquent. Dans l'épidémie qui infesta Rome et l'Italie au commencement de l'hiver 1709, les malades présentaient la teinte ictérique.

PRINGLE nous apprend qu'elles furent les maladies dominantes parmi les troupes anglaises qui faisaient la guerre en Belgique en 1743. MONRO rapporte qu'à la fin de la campagne de 1760 et après des pluies de plusieurs semaines, la jaunisse fut très commune et presque épidémique.

La thèse de notre ancien : M. le Docteur Marcel SEGUIN, Médecin de Marine, dont est tirée cette histoire des épidémies d'ictères, renferme encore de nombreux documents que nous nous bornerons à mentionner, avant de rencontrer une étude clinique détaillée des formes nerveuses de ces hépatites.

En Angleterre, l'année 1766 fut marquée par l'apparition d'une maladie qui dégénérait souvent en ictère. Six ans plus tard, la ville d'Anvers fut le théâtre d'une épidémie dans laquelle presque tous les malades furent atteints d'ictères, surtout en automne. De 1782 à 1784, la Société Royale de Médecine recevait 80 mémoires sur les

épidémies bilieuses en France. A cette même époque 1784-1785, régnait à Cronstadt une jaunisse épidémique dont les actes des curieux de la nature renferment la description. Avec l'épidémie de Lüdenscheid en 1794, se terminent les relations ayant trait au XVIII[e] siècle.

Ces nombreux rapports sont peu développés et ne nous fournissent que des renseignements très vagues, tant au sujet des symptômes qu'à celui de leur étiologie.

Les descriptions que nous ont laissées les auteurs du commencement du XIX[e] siècle sont elles-mêmes assez obscures et il nous faut arriver aux ouvrages plus récents pour acquérir des notions plus exactes et plus nettes. Ainsi dans les épidémies de Brioude (septembre 1802) et de Ferrières, dans le Loiret (juillet 1806), on signale la teinte jaune des malades.

A bord du navire « *Le Centurion* », du 2 au 30 mars 1804, alors que l'on venait de jeter l'ancre à Bombay, une épidémie se déclara. 150 hommes de l'équipage furent atteints, mais les symptômes furent bénins et on ne signale aucun décès.

En 1807, les chaleurs se montrèrent plus tôt et furent plus fortes qu'à l'ordinaire; ce fut alors qu'on vit débuter les fièvres gastriques dans l'armée française; les malades avaient la face ictérique. M. Gilbert, dans son *Tableau historique des maladies de la Grande Armée en Prusse et en Pologne,* a décrit lui aussi cette épidémie.

A Greifswald, en 1807-1808, Frerichs décrit une épidémie dont le quart des personnes atteintes présentait un ictère et des troubles nerveux périphériques, diffus.

En 1834, Michel Lévy, chirurgien, aide-major, publie le premier mémoire un peu détaillé que nous possédions : il s'agit de 46 cas d'ictère qui se sont développés pendant le mois d'octobre et la première quinzaine de novembre sur les deux bataillons du 11[e] Régiment d'Infanterie de

ligne, en garnison à Toulouse : tous furent bénins et la plupart traités à la chambre. On note ici les céphalalgies intenses de la période du début.

Le *Bulletin de l'Académie de Médecine* de l'année 1842 signale une note communiquée par le Docteur CHARDON sur une épidémie d'ictères, observée à Chasselay et dans quelques petits villages environnants, près du Mont-d'Or, dans le Rhône.

D'après Sir Thomas WATSON, l'ictère régna épidémiquement à Londres en 1846, immédiatement à la suite d'un temps très chaud.

En 1850, le Docteur GARNIER, médecin de l'Hôpital militaire de Versailles, communique à l'Académie de Médecine un mémoire sur une épidémie d'ictères graves, observée l'année précédente sur les soldats de l'Armée d'Italie.

C'est en 1858 que la population civile et militaire de St-Pierre de la Martinique subit la jaunisse épidémique.

En janvier 1859 sévit sur la garnison de Civita-Vecchia un ictère compliqué de purpura; le nombre des cas fut de 47 : 4 furent suivis de mort, 21 graves impliquèrent le séjour au lit, tous les autres furent légers. Le Docteur FRITSCH, qui en fit le sujet de sa thèse inaugurale, rapporte des cas de délires confusionnels d'évolution bénigne, des contractures des muscles zygomatiques et des releveurs de la paupière. Le Docteur FRITSCH s'appesantit sur les causes de l'affection; il parle de fatigue, de nourriture insuffisante, de froid humide.

La même année, à Pavie, sur 1.022 soldats français, 71 furent atteints d'ictères et tous guérirent.

L'auteur de la relation de l'épidémie d'ictère grave de la Maison centrale de Gaillon, le Docteur CARVILLE, signale de mai à octobre 1859, 47 cas et 4 décès, et glisse rapidement sur les causes qu'il ignore.

Au printemps de 1862, une épidémie relatée sans détails par Murchison, succéda à Rotherham, en Angleterre, à une épidémie de fièvres typhoïdes d'automne : tous ceux qui avaient eu la fièvre typhoïde furent épargnés par l'ictère.

Ensuite, notre ancien, M. le Docteur Seguin, fait état de certaines épidémies survenues dans la garnison d'Arras, mais dont l'étiologie paraît être secondaire à la leptospirose.

Puis c'est la guerre de 1870 et l'on relate, de février à mai, 799 cas d'ictères dans le 1er Corps de l'armée bavaroise.

A la fin de 1871, nous trouvons dans le compte rendu de l'Académie des Sciences une note de M. Decaisne sur une épidémie d'ictères essentiellement observée à Paris et dans ses environs.

D'octobre 1871 à mars 1875, le Docteur Klingelhoeffer relate 35 cas sur la population d'un village de 1.300 à 1.400 habitants, près d'Offenbach.

En 1878 paraît le Mémoire du Docteur Arnould sur des ictères graves observés avec M. le Docteur Coyne dans la garnison de Lille, en juin 1877; sur les malades, au nombre de 10, on enregistre 4 décès dont les troubles nerveux ont précédé la mort de quelques jours. Les recherches étiologiques absolument négatives lui font admettre « un principe morbide spécial de la famille des miasmes ».

Frohlich, réunissant les épidémies d'ictères publics jusqu'en 1879, en compte 30. Il rappelle que les rapports sanitaires des Etats-Unis au cours de la guerre de Sécession signalent pendant la première année de la campagne 10.929 cas d'ictères épidémiques, sur lesquels 40 morts. 52.000 observations d'hépatites infectieuses furent recueillies. Les médecins allemands, frappés de la fréquence de l'ictère catarrhal dans leur armée, portent leur attention

sur ce point et essaient de mettre en lumière la nature probable des causes productrices de chaque épidémie.

Nous trouvons dans les *Archives de Médecine et de Pharmacie militaires* de 1883 un extrait du rapport sanitaire statistique de l'armée prussienne, du 1er avril 1874 au 31 mars 1878; les opinions les plus divergentes, au point de vue de l'étiologie, s'y trouvent consignées.

En 4 ans, remarque le Docteur Zuber, on note 4.109 cas d'ictères : en moyenne 3,2 pour 1.000 hommes et par an; il ne parle pas des formes nerveuses; les mois les plus chargés sont ceux de mars (833 cas), avril (665) et février (517). Déjà on attire l'attention sur l'alimentation. Goder fait remarquer à Lissa (1878) que les légumes frais font défaut et que l'on ne mangeait que des légumes secs. Mêmes remarques à Rasdadt en 1876. A Fleurburg, l'ictère aurait coïncidé avec des allocations trop fréquentes de lard, de jambon gras ou de porc épais.

D'autres observations, comme celles d'A. Propping, insistent sur l'influence de l'humidité. A Minden, l'épidémie d'ictères qui sévissait en même temps sur la population civile et militaire, fut précédée d'une période prolongée de temps humide et pluvieux...

L'épidémie observée au printemps 1876 à Neuf-Brisach fut attribuée à une infection provenant d'un fossé qui entourait la ville : mêmes conclusions à Magdebourg, ce qui nous permet de suspecter ici la leptospirose dont la découverte permettra d'isoler une catégorie d'ictères épidémiques pendant la première guerre mondiale.

Quelques années auparavant, les troupes britanniques cantonnées en Afrique du Sud durant la guerre des Boërs furent touchées par l'affection.

Dans la première guerre mondiale, l'épidémie partit du front de Salonique, atteignit les troupes allemandes en Roumanie et apparut sur le front occidental. Elle fut bien

étudiée par Eppinger dans l'armée allemande et de notre côté par Garnier, Reilly, Costa et Troisier.

La leptospirose ayant été isolée, passa au premier plan dans la pathogénie de ces ictères.

Cependant on s'étonne, dans une catégorie d'entre eux, de ne pouvoir mettre en évidence la contagion interhumaine directe et l'on invoque à leur origine des germes divers et en particulier les bactéries du groupe Salmonella.

En 1920, Chabrol et Dumont, à l'occasion d'une épidémie familiale, aboutissent à la conclusion qu'il s'agit d'une maladie contagieuse autonome. Troisier et Clement la décrivent sous le nom de troisième ictère ou d'ictère commun fébrile, maladie à virus encore inconnu.

L'importante épidémie bavaroise de 1927 permettra à Bergstrand de faire triompher cette notion de spécificité étiologique. Mais il faudra des dizaines de milliers de cas observés sur tous les théâtres d'opération pendant la dernière guerre mondiale pour établir de façon irréfutable l'existence d'une entité clinique bien définie : l'hépatite à virus dont la fréquence l'emporte de loin sur celle de la leptospirose.

Si cette notion très féconde a clarifié la nosologie des ictères infectieux; elle n'a pas cependant apporté la solution de tous les problèmes : elle a permis d'en poser de nouveaux jusque-là insoupçonnés et en particulier celui de ses localisations nerveuses.

Bien que les pourcentages des divers auteurs varient, la fréquence de l'atteinte nerveuse est rare : c'est ainsi que Cameron cite deux cas de troubles nerveux sur 170 observations d'hépatites à virus; que Lucke et Mallory donnent le pourcentage de 3 % et que Hardy et Feemster indiquent 32 cas sur 151. D'autre part, à côté des grandes épidémies favorisées, comme nous l'avons vu, par les fac-

teurs de dénutrition, de surmenage physique et d'intempérance, toutes conditions requises en temps de guerre, il en est apparu de plus petites de caractère sporadique : dans les régions comme les Balkans et la Russie, où l'affection semble exister à l'état endémique au même titre que n'importe quelle autre affection virusienne.

Cette longue description des épidémies d'ictères nous laisse en résumé très peu de documents sur les manifestations extra-hépatiques et en particulier sur les localisations nerveuses.

EPIDEMIOLOGIE

Dans l'état actuel de nos connaissances sur les hépatites à virus, nous pouvons décrire sous le couvert d'une même symptomatologie clinique au moins deux maladies distinctes : l'hépatite épidémique (infectious hepatitis) et l'hépatite d'inoculation (sérum hepatitis).

1° *L'hépatite épidémique* est une maladie spécifique et contagieuse dont l'agent est un virus filtrant. L'étude expérimentale en est difficile, la transmission aux animaux de laboratoire ne pouvant être réalisée que de façon épisodique.

On a pu, partant du liquide duodénal, inoculer la maladie au porc, à la souris, au singe, au rat carencé en protéines; mais chez tous ces animaux le pourcentage des résultats positifs est faible et il n'a jamais été possible de réaliser des passages en série du virus.

Siede, Meding et Louz furent plus heureux lorsque, en 1943, ils inoculèrent le suc duodénal de leurs malades à des œufs de poule, avec embryons vivants de 8 à 9 jours. Prélevant les membranes chorioallantoïdes des œufs morts, il firent de nouvelles inoculations jusqu'au troisième passage, démontrant ainsi l'existence d'un virus, tuant les œufs de poule en 5 jours, en moyenne.

C'est l'expérimentation sur l'homme qui donna les résultats de certitude, car les auteurs qui voulurent répéter les méthodes de culture de Siede n'eurent que des échecs.

Havens détermine un ictère fébrile chez des volontaires auxquels il fait absorber des filtrats de liquide duodénal ou d'urine, prélevés en période pré-ictérique ou pendant les premiers jours de l'ictère : Findlay et Wilcox obtiennent les mêmes résultats en partant des matières fécales. Les auteurs américains se sont acharnés à trouver des méthodes de transmission, soit par capsules gélatinées de sérum d'ictériques *per os*, soit par instillations naso-pharyngées ou oculaires de sécrétions pharyngées : la commission de l'armée américaine a pu réaliser ainsi un grand nombre de passages, et donner des conclusions très précises.

L'agent causal est un virus qui résiste à la température de 56° centigrade pendant au moins 30 minutes. Il n'a jamais pu être identifié au microscope électronique : il est présent dans le sang, le suc duodénal et les matières fécales; plus inconstamment dans les urines et le mucus nasal, pendant la période pré-ictérique et les tous premiers jours de l'ictère.

La transmission serait, semble-t-il, plus importante par voie digestive que par voie rhino-pharyngée.

La maladie est immunisante tout au moins temporairement, comme le montrent les recherches de Neefe et de Havens : elle se trouve démontrée expérimentalement par

la présence d'anticorps spécifiques dans le sang de cobayes inoculés (Verlinde et Boer).

Dans les pays de l'Europe orientale et de la péninsule balkanique où la maladie règne à l'état d'endémie infantile, les adultes sont pour la plupart réfractaires : les médecins allemands eurent l'occasion de s'en rendre compte en Grèce et en Russie lorsqu'ils dénombrèrent dans les troupes d'occupation des malades par milliers, alors que la population civile restait pour ainsi dire indemne (Gutzeit).

2° *L'hépatite d'inoculation.* — Sa connaissance date des observations de Findlay et Mac Callum en 1937, à l'occasion de l'apparition d'ictères infectieux dans les trois mois qui suivirent une vaccination anti-amaril (89 cas sur 3.100). Durant la guerre, toujours à l'occasion des multiples vaccinations anti-amaril que devaient subir les armées américaines, on vit apparaître dans la seule année de 1942, 28.000 cas, dont 60 mortels : on s'aperçut que l'origine de ces hépatites était due à la suspension du vaccin anti-amaril dans du sérum humain; le jour où l'on parvint à mettre au point le vaccin anti-amaril en suspension dans de l'eau distillée, les accidents disparurent.

Les mêmes ictères apparurent, mais en nombre plus restreint, lors des injections de sérum de convalescent de rougeole (Robert), d'oreillons (Chesnay et Mac Farlan), de coqueluche (Beeson).

Nous savons qu'à l'occasion de l'extension des transfusions, ces hépatites d'origine sérique (*homologous sérum hepatitis*) prirent une importance considérable : les auteurs américains tels que Grosman, donnent le pourcentage suivant : 103 cas d'hépatites sur 538 blessés. Pour Sheinberg il y eut :

1 ictère pour 200 transfusions,

1 ictère toutes les 80 injections de plasma.

En effet, la préparation industrielle du plasma exigeait le mélange d'échantillons de sang de sources différentes et il suffisait qu'un seul des donneurs soit infecté pour diffuser largement la maladie.

L'hépatite d'inoculation apparaît en outre après des injections médicamenteuses par voie intraveineuse ou intra-musculaire : MARSHALL l'a démontré dans les ictères qui suivirent l'arsenothérapie en Angleterre, et en a attribué l'origine à la présence d'un virus dans des séringues mal stérilisées, ou à l'emploi d'une même seringue pour des injections faites à différents malades : l'usage de seringue individuelle fit disparaître ces épidémies; il y a quelques années, ce même phénomène s'est répété dans les services du Sanatorium Xavier-Arnozan : tous les cas furent bénins, l'utilisation d'une même seringue pour des injections de streptomycine à divers malades en fût la cause.

a) D'après les divers auteurs, il semblerait que les formes graves soient plus fréquentes dans l'hépatite d'inoculation que dans la maladie spontanée. A Châteauroux, à l'occasion de l'injection intraveineuse d'un produit à base de fluor que prodiguait un guérisseur, 70 sujets furent atteints : il y eut 21 % de cas mortels (CAROLI, M^me^ PILOSOFF, ABAZA et HERVY);

b) L'affection semblerait être différente de l'hépatite épidémique pour ce qui est de la période d'incubation : 60 à 150 jours, contre 18 à 40 jours dans l'ictère commun;

c) La transmission du virus serait plus difficile par voie orale, impossible par voie rhino-pharyngée. Le virus ne se trouve jamais dans les selles et n'a pu être transmis à aucun animal;

d) Il n'existerait aucune immunité croisée;

e) Les α globulines dont l'effet protecteur dans l'hépatite

épidémique est connu n'aurait aucune action dans l'hépatite d'inoculation, si ce n'est de prolonger sa période d'incubation;

f) Le virus a une résistance plus grande; il faudrait une heure de stérilisation à la chaleur sèche à 160° pour l'éliminer. Aucun antiseptique, ni la dessication ou la congélation, n'en viennent à bout. Seules les irradiations ultra-violettes semblent posséder une action certaine.

Des facteurs étiologiques accessoires viennent favoriser le terrain : l'étude historique nous a laissé les entrevoir :

1° C'est une maladie de l'adulte jeune;

2° Le rôle de l'alimentation est indiscutable : carence en glucides, en vitamines;

3° Le surmenage physique, les affections débilitantes;

4° Les intoxications et en particulier l'alcoolisme.

Ces facteurs se retrouvent groupés en temps de guerre et il n'est pas étonnant que certains auteurs aient voulu en faire une maladie des armées.

Ainsi la mise en évidence du virus a permis d'individualiser l'hépatite épidémique mais du même coup les cliniciens ont tenté d'élargir le cadre de cette affection et de lui rattacher une symptomatologie extrêmement riche et variée, dont les quelques formes nerveuses que nous allons présenter.

Cependant la difficulté du diagnostic réside dans l'absence de test biologique spécifique et c'est la seule clinique qui nous a guidés avec prudence dans l'affirmation d'une étiologie exacte.

ETUDE CLINIQUE

Avant d'aborder l'essentiel de ce chapitre, nous pensons devoir rappeler la classification purement clinique des ictères, que tous les classiques jusqu'ici ont adoptée et qui reconnaît trois variétés :

1° L'ictère bénin ou ictère commun apyrétique, dit ictère catarrhal;

2° L'ictère infectieux fébrile;

3° L'ictère grave.

L'appellation d'ictère catarrhal remonte à Broussais et à Virchow, qui invoquaient une inflammation catarrhale des voies biliaires : et on connaît le classique « bouchon muqueux » de Virchow qui oblitérait l'ampoule de Vater.

Widal, Abrami et Brulé ont renversé cette théorie pour lui substituer la notion anatomique d'hépatite, basée sur la dégénérescence centro-lobulaire des cellules hépatiques, qui caractérise l'anatomie pathologique de l'ictère catarrhal. Au stade de l'ictère grave cette dégénérescence est diffuse à tout le parenchyme; il existe donc un lien anatomique entre les deux formes opposées des ictères. L'agent causal de l'hépatite ayant été identifié à un virus, certains auteurs étrangers considèrent maintenant l'ictère catarrhal comme une forme bénigne de l'hépatite infectieuse.

En fait, sans aller plus avant dans les théories pathogéniques, nous pouvons reconnaître plusieurs variétés cliniques à l'hépatite infectieuse épidémique et qui sont par ordre de gravité :

1° L'ictère catarrhal ou ictère bénin apyrétique;

2° L'ictère fébrile ou forme commune;

3° L'ictère catarrhal prolongé;

4° L'ictère catarrhal aggravé ou hépatite ictérigène maligne;

5° L'ictère grave.

Dans chacune de ces formes cliniques des hépatites épidémiques nous retrouvons des syndromes nerveux.

a) Nous ne parlerons pas des céphalées, ni de l'asthénie de la période de début de l'ictère bénin apyrétique;

b) L'ictère grave, d'origine épidémique, est beaucoup trop rare pour que nous y insistions, et le cortège nerveux qui l'accompagne est celui de tous les ictères graves, quelle qu'en soit l'origine;

c) Nous envisagerons brièvement le tableau clinique de la forme commune de l'hépatite épidémique qui se confond avec celui de l'hépatite d'inoculation.

Dans une deuxième partie nous étudierons les formes graves de ces hépatites, ou ictère catarrhal aggravé, qui sont les seules formes malignes qui nous intéressent.

La forme commune

Elle réalise le type de l'hépatite simple ou ictère infectieux fébrile. Elle est caractérisée par :

1° Une période d'incubation de 2 à 3 semaines, silencieuse;

2° Un début brusque, pseudo-grippal ou gastro-intestinal, accompagné d'une température oscillant autour de 39°;

3° Une période pré-ictérique avec la triade de Caroli : urticaire, migraine, arthralgies diffuses; et une réaction hyperplasique du système réticulo-endothélial, la recherche positive du virus, présent dans le sang et les organes;

4° Une phase de rémission où les signes généraux s'amendent, et le quatrième jour après le début de la maladie apparaît :

5° Une période ictérique avec les signes classiques de l'ictère, accompagnée ou non de température, et une hépatosplénomégalie;

6° Au quinzième jour, crise urinaire et évolution vers la guérison.

Critères biologiques

Ils sont nombreux et non spécifiques; nous ne citerons que les plus importants :

1° Altération de la formule sanguine caractérisée par une légère anémie, une leucopénie avec lymphomonocytose et une chute du taux des granulocytes;

2° Un syndrome de rétention hydrique et chlorurique : Caroli cite de véritables formes hydropigènes accompagnées d'œdèmes des membres inférieurs et d'épanchements dans les séreuses. Les auteurs suisses n'accordent aucune valeur pratique au diabète passager du galactose, qui est un signe de début de la maladie;

3° Une grosse altération des épreuves fonctionnelles du foie.

La cholestérolémie est abaissée au-dessous d'un gramme dans la période d'invasion, mais remonte très vite au-dessus de la normale et le rapport d'estérification s'abaisse aux alentours de 0,25;

4° Il existe de façon constante un trouble profond des albumines sériques.

Signalée par Lœper, une hyperprotidémie modérée est retrouvée au cours de la plupart des épidémies américaines; elle est due, en général, à l'élévation des globulines. Le fractionnement des protides sériques par l'électrophorèse, montre une légère élévation des α globulines,

mais surtout une forte augmentation des γ globulines.

Toutes les réactions de floculation sont fortement positives, et en particulier celles que nous utilisons le plus souvent en France : Mac Lagan au thymol, Hanger à la céphaline-cholestérine. Ce dernier étant le plus précoce et le plus constamment positif;

5° Nous complèterons cette étude biologique en signalant une diminution des phosphatases au-dessous de 8 unités Robert, et une élévation du fer sérique.

L'évolution

Elle est influencée par divers facteurs : régime déséquilibré, carence vitaminique, affection intercurrente, ou intoxication antérieure pouvant aggraver le pronostic. Ces facteurs sont à invoquer dans le cas où l'affection évolue d'une façon anormalement prolongée, ou bien lorsque, primitivement bénigne, elle prend une allure grave. Dans les cas favorables qui sont les plus fréquents, en 8 à 10 jours le malade entre en convalescence.

Quelquefois on note une rechute (Chabrol) ou mieux une reprise de l'ictère qui peut être précédée d'une guérison apparente de plusieurs semaines.

Formes cliniques

L'évolution des hépatites à virus peut s'enrichir de manifestations extra-hépatiques qui témoignent de la propagation du virus dans l'organisme :

1° Au niveau de l'œil, ce sont les conjonctives; d'autre part, l'héméralopie est considérée comme un signe relativement précoce par Eppinger;

2° Affections pulmonaires;

3° La peau est le siège d'urticaire dans la période prodromique, d'acné dans les suites de l'hépatite;

4° Rachialgies, lumbago, douleurs ostéo-articulaires au niveau des genoux;

5° Manifestations intestinales : hémorragies;

6° Manifestations nerveuses.

Les manifestations nerveuses au cours de la forme commune

Il est très difficile de donner, des accidents nerveux au cours des hépatites à virus, une description parfaitement satisfaisante.

Certains auteurs, comme Bergstrand, Stokes ou Owed, envisagent l'étude analytique des symptômes. D'autres les étudient en fonction de leur date d'apparition au cours de l'évolution de l'hépatite.

Nous pensons devoir utiliser cette dernière méthode qui semble présenter bien des avantages au point de vue classification.

1° *A la phase prémonitaire,* avant l'apparition de l'ictère, on rencontre les signes méningés qui semblent les plus fréquents :

a) la céphalée en est l'expression la plus fruste;

b) mais on peut rencontrer aussi des méningites dont l'individualité clinique ne fait aucun doute.

Pierre Fargetton, dans sa thèse inaugurale, rapporte l'observation suivante :

Jeune homme de 18 ans. Une dizaine de jours après un état fébrile accompagné de troubles digestifs chez un de ses frères, apparition de céphalées d'intensité croissante accompagnées bientôt de vomissements. Photophobie, raideur de la nuque, hyperesthésie cutanée; la température oscille entre 38° et 39°; la ponction lombaire est pratiquée une semaine après l'apparition des premiers symptômes. Pression normale. Albumine 0,30. 1,6 éléments par mm^3. Chlorure 7,02 gr. Réaction de Pandy, Nonne-Appelt, or

colloïdal négatives. Séro-réaction à la leptospirose négative. Deux jours plus tard, ictère franc. L'examen du liquide céphalo-rachidien à ce moment-là montre 0,22 gr. d'albumine, 1,2 éléments. Le lendemain les signes méningés avaient disparu.

— Quelquefois, seule l'hypertension légère, au manomètre de CLAUDE, montre une petite réaction méningée, le liquide céphalo-rachidien étant normal.

— Dans d'autres cas, le chiffre des protides est anormal et les réactions colloïdales sont perturbées.

— Plus rarement on découvre une formule liquidienne à lymphocytes.

2° *Au début ou pendant la période ictérique :* ce sont les mêmes symptômes méningés, avec ou sans signes en foyer.

a) Troubles extra-pyramidaux se présentant sous la forme de rigidité musculaire et de tremblements des extrémités s'exagérant avec l'effort, évoquant des formes mineures de la maladie de PARKINSON; THORLING rapporte 6 observations des formes nerveuses d'hépatites épidémiques : l'atteinte hépatique était fruste mais les signes de localisation extra-pyramidale se retrouvaient dans chacun des cas.

Dans la séance du 26 novembre 1952 de la Société de Médecine de Nancy, MM. ABEL, DORNIER, HEULLY et LASCOMBES signalent un syndrome extra-pyramidal apparu au cours de l'évolution d'un ictère catarrhal compliqué de réaction pancréatique et parotidienne. Ce syndrome était caractérisé par de la contracture, des tremblements d'attitude, des myoclonies, des tics faciaux survenus au déclin d'une hépatite vraisemblablement virale étant donné la coexistence d'une pancréatite, d'une duodénite et d'une parotidite;

b) Tantôt ces troubles extra-pyramidaux se présentent sous la forme de mouvements choréo-athétosiques : nous en citerons un exemple au cours de l'évolution d'un ictère

grave, dans la deuxième partie de ce chapitre; Stokes, Owen et Holmes en ont observés 9 cas en Assam et au Bengale.

Les relations entre ces syndromes extra-pyramidaux et les lésions du foie viennent confirmer l'existence de troubles nerveux rencontrés au cours de la dégénérescence hépato-lenticulaire de Westphall-Strumpell ou maladie de Wilson. Ces signes sont souvent interprétés par les auteurs comme témoignant d'une méningo-encéphalite atténuée;

c) Fanconi a décrit un purpura cérébral chez un enfant qui présenta, 15 jours après le début de sa maladie, un état de mal épileptique :

Observation de Fanconi

Chez un enfant appartenant à une famille spasmophile, s'installe un état de mal épileptique 15 jours après le début de l'hépatite : l'exitus survient rapidement. L'autopsie révèle un purpura cérébral sans infiltrat inflammatoire que l'auteur interprète comme la manifestation aiguë d'une réaction neuro-hyperergique. Une diathèse hémorragique ne joue aucun rôle, comme dans l'observation de Lisney, où les signes méningés apparus au début de la maladie accompagnaient un liquide céphalo-rachidien normal; les hémorragies rentrent dans le cadre des réactions hyperergiques du système nerveux.

Cette observation isolée nous montre à quel mécanisme complexe nous devrons faire appel quand il s'agira de poser les hypothèses d'ordre pathogénique.

Stokes, Owen et Holmes ont observé dans un autre cas des hémorragies massives dans le noyau caudé et dans la dure-mère;

d) Alors que l'ictère semblait évoluer d'une façon banale, brusquement peuvent s'installer des troubles psychiques qui semblent être les plus fréquents parmi les manifestations neurologiques des hépatites à virus : il

n'existe aucun signe prédominant, aucune forme spécifique de l'hépatite; on peut tout voir, depuis la torpeur légère jusqu'au coma le plus profond, des épisodes confusionnels variés, quelquefois même des délires aigus.

Nos camarades des services de médecine des hôpitaux de Dakar nous ont signalé la fréquence de ces états confusionnels chez des malades présentant des hépatites à virus : en général, au bout de quelques jours, le sujet retrouve un psychisme normal et l'ictère guérit.

Comme le souligne Thorling, il est vraisemblable que cette symptomatologie bruyante doit amener dans les services de neuro-psychiatrie un certain nombre de malades qui présentent en fait une hépatite à virus.

Observation du service
de M. le Professeur Delmas-Marsalet

Jeune homme de 21 ans, forgeron, entre à l'hôpital le 1er mars 1949. Salle 19, lit n° 10.

Le malade est envoyé dans le service par son médecin pour des troubles mentaux.

Histoire de la maladie.

Au début du mois de décembre 1948 le malade présente un ictère infectieux banal subfébrile qui semble primitif et qui reste identique à lui-même jusqu'en janvier 1949.

Brusquement se produit une aggravation de l'état général nécessitant son hospitalisation à l'hôpital de Rochefort.

A son entrée, le 7 janvier, le malade était d'un jaune verdâtre, il présentait une température à 38°5 avec décoloration des selles et urines fortement colorées, une tension artérielle abaissée et un délire confusionnel.

Le foie était gros et douloureux. La rate percutable et palpable. Le lendemain le délire s'accroît au point qu'il fallut attacher le malade malgré une forte dose de somnifère !

Une épistaxis de moyenne abondance survenant brusquement fait porter le diagnostic de maladie de Rokitanski-Frerichs, basé sur la triade : ictère fébrile, délire et hémorragies.

Le pronostic était très sombre, d'autant plus que l'anémie était marquée avec une numération à 2.280.000 G. R. de sang.

Le traitement institué a été : Bépanthène intraveineux, transfusion de 500 cc. de sang, Hépagyl, K Thrombyl et Escosyl. Quelques temps après, la température est revenue à la normale, l'ictère s'atténue progressivement et l'appétit réapparaît. Le quatorzième jour après son arrivée, on peut réalimenter le malade. On continue un traitement à l'Hépagyl, Hépacholine, tonicardiaques et Syncortyl. Le malade reprend peu à peu des forces mais conserve un délire atténué avec confusion mentale. On pense à la convulsothérapie mais, devant la cachexie du malade, son médecin l'adresse dans le service.

A l'examen, le 7 mars 1949.

Le faciès est pâle. La température à 40°. Le malade est euphorique et présente quelques bouffées d'excitation verbale au cours desquelles ils parle de son père, de son frère qui doivent venir le chercher, de son médecin, et il se met à rire tout seul.

Le foie déborde de deux travers de doigt le rebord des fausse côtes : il est sensible.

La rate est percutable.

Il n'existe aucun syndrome méningé, pas de signes nerveux périphériques.

L'observation relate un phénomène d'hyperexcitabilité au niveau du grand pectoral avec un petit centre de contraction à la percussion.

Le séro-diagnostic pour leptospirose est négatif.

Les urines sont rares : 200 cc. par jour, et montrent des traces de sucre ainsi que de l'urobiline.

L'urée est à 0 gr. 45 pour 1.000. Le B. W. négatif.

L'examen du liquide céphalo-rachidien, pratiqué le 10 mars, est normal.

Les phosphatases alcalines sont abaissées à 3 unités Bodanski.

La formule sanguine montre un taux d'hémoglobine abaissé à 75 %.

Globules rouges : 3.860.000 par mm³.

Leucocytes : 7.000.

Polynucléaires : neutrophiles 67 %; éosinophiles 1 %; basophiles 0 %.

Monocytes : 2 %.

Lymphocytes : 30 %.

Thymol test + 47 et une floculation à la céphaline ++.

Le 20 avril, alors que l'état du malade s'est très amélioré, le service de M. le Professeur Portmann pratique un examen de ses fosses nasales et découvre des varices au niveau de la cloison, qui étaient à l'origine des épistaxis.

Le malade sort du service le 10 juin 1949, en parfait état de guérison.

Dans cette observation les phénomènes psychiques ont apparu avec une reprise de l'ictère; il est à noter, d'autre part, un épisode myoclonique au niveau du grand pectoral.

Il semble donc que les formes à rechutes décrites par Chabrol soient assez fréquentes et nous allons voir dans

l'observation suivante une autre forme plus typique de ces évolutions sinusoïdales : un épisode confusionnel l'a faite adresser dans le service.

Observation du service de M. le Professeur Delmas-Marsalet

M. D... M... est cultivateur, il est âgé de 48 ans; il entre dans le service, salle 20, le 14 mars 1949, pour confusion mentale, dépression et asthénie post-grippale avec ictère chez un éthylique.

Histoire de la maladie.

Le 12 janvier, épisode grippal avec température à 38°5, 39°, qui nécessite un repos au lit. Deux jours après cette période grippale, le malade ressent des frissons et il apparaît un ictère qui durera jusqu'au début du mois de février : longue convalescence avec asthénie.

Le 22 février, le malade aurait subi quelque contrariété d'ordre familial.

Le 23 février, reprise de l'ictère avec forte température.

Examen.

Le psychisme du malade montre un sujet manquant de volonté et de décision, qui s'est laissé conduire à l'hôpital par sa famille comme un petit enfant : léger délire confusionnel, trouble de la mémoire très déficiente.

L'examen du système nerveux périphérique révèle une abolition des réflexes rotuliens, mais rien d'autre par ailleurs.

Hépatomégalie.

La numération des hématies montre 4.660.000 G. R. par mm^3.

Le taux d'hémoglobine est de 85 %.

Leucocytes : 7.200.

Polynucléaires : neutrophiles 42 %; éosinophiles 4 %; basophiles 0 %.

Monocytes : 4 %.

Lymphocytes : 50 %.

Thymol test positif. B. W. négatif.

La galactosurie provoquée, pratiquée le 23 mars, montre une élimination de 33 gr. dans le premier échantillon et de 10 gr. dans le second.

En résumé, c'est un sujet qui a présenté déjà des périodes dyspeptiques d'origine hépato-vésiculaire et qui, à la suite d'un épisode grippal, fait un ictère d'origine virusienne probable, dont l'évolution a été marquée par une rechute qu'un épisode confusionnel est venu enrichir.

Nous terminerons la description de ces phénomènes psychiques rencontrés au cours de la période d'état de l'hépatite à virus en soumettant à l'appréciation de nos juges la dernière observation de ce genre.

Observation du service de M. le Professeur Delmas-Marsalet

M^me^ Van G..., âgée de 52 ans est femme de ménage.

Elle arrive dans le service le 7 février 1947, adressée par son médecin pour encéphalité léthargique.

Histoire de la maladie.

Ses troubles ont commencé il y a deux mois par des crises douloureuses au niveau de l'épigastre, qui nécessitent une radio de la vésicule et de l'estomac dont les résultats furent négatifs.

Il y a quinze jours, est apparu un léger ictère : vivant seule on transporte la malade chez une de ses amies pour la commodité des soins.

Le 4 février se passe sans incident : la malade anorexique essaie de s'alimenter légèrement; le lendemain, après une nuit calme, elle paraît légèrement obnubilée; elle se lève et a une crise de pleurs intense.

La nuit suivante est marquée par une grande agitation et le début d'un délire confusionnel. Le lendemain l'agitation se calme mais l'obnubilation persiste et dans la journée s'installe une sorte de subcoma accompagné d'une hypotonie des membres.

L'examen pratiqué par son médecin montre une intoxication de gestes : elle porte la main à la bouche plusieurs fois après avoir mangé et frotte ses membres supérieurs comme si des douleurs s'y trouvaient localisées.

Dès son arrivée dans le service, on est frappé par la teinte jaune des téguments siégeant surtout sur les cuisses et l'abdomen : les conjonctives sont jaunes, la langue est saburrale. La malade, fatiguée, répond mal aux questions.

Le foie est normal, légèrement douloureux, l'examen neurologique ne décèle rien.

La ponction lombaire montre quelques éléments à la cellule de Nageotte, une albuminorachie normale ainsi que la réaction du benjoin colloïdal. Le B. W. négatif.

Les urines contiennent des traces d'albumine, du glucose et de l'urobiline.

On ne possède rien de plus sur l'histoire de cette malade : il est évidemment difficile de porter un diagnostic précis, mais devant l'absence d'une étiologie infectieuse ou lithiasique ou néoplasique primitive à cet ictère, on est en droit de songer à l'origine virusienne : les troubles psychiques se sont surajoutés en période ictérique et nous ne saurions trop insister sur l'utilité de l'exploration

fonctionnelle du foie qui, dans ce cas, aurait pu préciser l'origine exacte de ce syndrome confusionnel.

3° *Syndromes nerveux, périphériques :* ils sont en général d'apparition tardive.

1. Les atteintes des nerfs craniens : les divers auteurs qui se sont penchés sur l'étude des formes nerveuses des hépatites épidémiques ont signalé quelques cas d'atteinte des nerfs craniens. Il peut s'agir d'une paralysie de l'accommodation, de paralysie des nerfs oculo-moteurs, ou d'une atteinte du voile du palais ou même encore de paralysie faciale (Stokes et Owen, Stokes et Milles, Turner et ses collaborateurs).

Fred Siguier rapporte une observation d'un cas de diplégie faciale survenu chez un jeune homme à la suite d'une hépatite anictérique : seul le sens clinique de M. Siguier a pu mettre un nom sur l'origine précise de cette paralysie; les épreuves fonctionnelles du foie fortement perturbées signèrent l'atteinte du virus de l'ictère épidémique.

De véritables névrites du nerf vestibulaire ont même été signalées : elles se traduiraient par des accès de vertiges de Ménière, comme dans les observations de Ziégler et de Schlenker.

2. Les polynévrites : Byrne et Taylor signalent dans une seule unité britannique 5 cas d'hépatite à virus avec présence de troubles nerveux complexes : méningites suivies plus tardivement de polynévrites et de myélite.

Effectivement, les atteintes du système nerveux périphérique semblent être parmi les plus fréquentes; elles surviennent au déclin de l'ictère ou à la face de régression de l'hépatite.

Mettler rapporte des atteintes isolées du plexus brachial; Markoff décrit une polynévrite survenant six semaines après l'apparition de l'ictère, et chez un enfant

une polyradiculonévrite du type Guillain-Barré, apparue 3 mois après la guérison d'une hépatite épidémique.

Certains auteurs, tels que Pette, admettent l'hypothèse d'une réaction allergique au sein du tissu nerveux. En fait, il semble que l'hypothèse d'une avitaminose B 1 puisse entrer dans nos conceptions pathogéniques.

Ces polynévrites que tous les auteurs ont décrites, reconnaissent deux formes importantes :

1° Les formes localisées sensitivomotrices des membres inférieurs prédominant sous les muscles de la loge externe de la jambe;

2° Les formes diffuses quadriplégiques ou diplégiques qui peuvent s'accompagner aussi d'une atteinte des nerfs craniens. Nous retrouvons ces descriptions dans les articles de Ziegler, de Byrne et Taylor, de Brain, de Junet et Alphonse. Roger Pluvinage cite trois observations démonstratives à cet égard.

Observations de M. Roger Pluvinage

Cas I. — Il s'agissait d'un homme d'une cinquantaine d'années, qui, à la période de convalescence d'une hépatite infectieuse typique présenta, trois semaines après l'apparition de l'ictère, une polynévrite des membres inférieurs. La guérison ne fut obtenue qu'au bout de huit mois d'évolution, mais elle est totale et se maintient depuis deux ans.

Cas II. — Une femme de 28 ans présenta très brusquement un léger état infectieux, des nausées, des vomissements et vingt-quatre heures plus tard, un état confusionnel rapidement croissant dont elle ne sortit qu'au bout de quatre jours. Une semaine plus tard, elle fait un ictère infectieux très bénin et quinze jours après le début de ce dernier, une polynévrite des membres inférieurs qui guérit complètement en trois mois.

Cas III. — Un monsieur de 50 ans présenta une polynévrite à forme pseudomyopathique, contemporaine d'une hépatite anectérique vérifiée par les épreuves biologiques et qui régressa en quelques semaines.

A la suite de ces observations dont l'évolution fut bénigne nous citerons deux cas de polynévrites survenant à la suite d'ictères infectieux d'origine virale probable, dont l'une s'est terminée par le décès de la malade, et dont l'autre n'est pas encore guérie.

Observation du service
de M. le Professeur Delmas-Marsalet

Mme S... J..., âgée de 47 ans, entre dans le service le 14 juin 1948, sur les conseils de son médecin.

En février 1948, la malade a présenté une violente crise de foie avec ictère, état subfébrile, vomissements bilieux et anorexie. Une quinzaine de jours plus tard, alors que la situation s'était améliorée du point de vue digestif, la malade a ressenti une impression de froid continuelle au niveau des deux genoux et remontant vers les cuisses.

Puis, peu à peu, s'est installée une gêne fonctionnelle de l'articulation du genou, sans gonflement ni rougeur au niveau de l'article.

Vers le 15 mai, la malade qui marchait encore avec une canne, tombe sur les deux genoux dans son jardin, ne peut pas se relever et dès lors ne peut plus marcher : elle n'effectue que quelques mouvements en position allongée et ressent en plus de cette impotence fonctionnelle, une douleur continuelle avec exacerbations paroxystiques nocturnes. Cette douleur, de type transfixiant, siège sur la face antérieure des deux genoux et s'irradie vers le haut, à la partie inférieure des cuisses. Devant la persistance de cet état, la malade est envoyée dans le service.

Il est à noter aussi que, depuis quelques jours, elle ressent quelques fourmillements au niveau des mains.

On ne note rien de spécial dans ses antécédents : deux enfants en bonne santé, pas de fausse-couche, ménopause à 45 ans. Aucun antécédent hépatique; pas d'intoxication alcoolique.

L'examen du système nerveux.

1° Au niveau des membres inférieurs : la motilité active est très diminuée : il lui est impossible de soulever les talons du plan du lit, les deux jambes ensemble ou séparément.

Quelques petits mouvements d'extension ou de flexion des orteils sont encore possibles.

Hypotonie musculaire marquée; atrophie importante du quadriceps fémoral. Les réflexes rotuliens et achilléens sont abolis. Il n'y a pas de réflexe ostéopériosté.

Le réflexe cutané plantaire est indifférent.

La sensibilité superficielle au tact et à la piqûre est conservée.

La sensibilité profonde est modifiée : vives douleurs à la pression des masses musculaires;

2° Au niveau de l'abdomen, les réflexes cutanés ont disparu;

3° Les membres supérieurs sont le siège d'une hypotonie musculaire; les réflexes tendineux sont diminués, il n'existe pas de troubles de la sensibilité.

Rien à signaler au niveau de la face.

Le foie est légèrement augmenté de volume et sensible.

Les examens de laboratoire.

Présence d'urobiline dans les urines; le liquide céphalo-rachidien est normal; B. W. négatif.

Une numération pratiquée le 25 juin 1948 montre une anémie à 3.360.000 globules rouges par mm^3.

Leucopénie : 5.200 globules blancs par mm^3.

Polynucléaires : neutrophiles 69 %; éosinophiles 1 %; basophiles 0 %.

Monocytes : 3 %.

Lymphocytes : 27 %.

L'évolution, qui n'a pas été détaillée, s'est terminée par le décès de la malade.

Le diagnostic étiologique de cette forme quadriplégique peut porter à confusion :

1° A-t-on affaire à un ictère grave d'emblée, d'origine virale ou autre ?

2° Ou bien était-ce un ictère infectieux bénin dont les troubles nerveux surajoutés ont entraîné l'évolution vers la mort ?

3° Cet ictère avait-il pour orgine une hépatite à virus : il semble bien que devant l'absence de troubles hépatiques constatés durant la vie de la malade, en présence de la période de début grippal qui a précédé l'apparition de l'ictère, l'on puisse porter le diagnostic de paraplégie flasque polynévritique survenue chez une femme ménopausée, ayant présenté une hépatite d'origine grippale : l'évolution fut mortelle; l'autopsie n'a pas été pratiquée et les origines exactes du décès nous échappent. Nous rappellerons à ce sujet l'épidémie d'hépatites observée par Jersild, au Danemark, chez des femmes ayant dépassé la quarantaine.

Nous illustrerons ces atteintes des nerfs périphériques par une seconde observation d'une malade actuellement en traitement dans le service de clinique neuro-psychiatrique.

Observation du service de M. le Professeur Delmas-Marsalet

Mme L..., âgée de 55 ans et demeurant à Bergerac, est entrée dans le service le 12 mai 1953, sur les conseils de son médecin, pour un déficit moteur touchant les quatre membres.

Les troubles de la malade ont commencé à l'occasion d'une grippe apparue le 25 janvier : pendant 4 ou 5 jours,

forte fièvre, puis convalescence, et la malade reprend son travail le 9 février : elle se sent fatiguée, sans entrain, et un mois après apparaît un ictère.

Ictère jaune franc, sans épisode douloureux, avec légère température qui persiste pendant une douzaine de jours. Dès la fin de l'ictère apparaissent les symptômes dont souffre actuellement la malade : grosse fatigabilité au niveau des membres inférieurs; impression de jambes en coton, elle sent mal le sol.

Elle éprouve la sensation d'avoir des mains énormes et incapables; asthénie musculaire intense au niveau des bras.

Bientôt, la malade qui continue à marcher péniblement, est obligée de s'arrêter, au début du mois de mai. Il n'y a jamais eu de somnolence, pas de dysphagie, pas de troubles respiratoires; il n'y a rien à signaler au point de vue des antécédents.

Examen du système nerveux.

Au niveau des membres inférieurs la motilité active est diminuée des deux côtés, surtout au niveau des extrémités.

Hypotonie marquée.

Aréflexie tendineuse achilléenne et rotulienne bilatérale. Le réflexe cutané plantaire est indifférent.

La sensibilité superficielle est conservée au tact et à la piqûre : il existerait une hyperesthésie cutanée.

La sensibilité profonde est troublée, perte de la sensibilité au diapason; la pression des masses musculaires réveille de vives douleurs.

Au niveau du tronc les réflexes cutanés abdominaux sont abolis.

Les membres supérieurs présentent :

a) une atrophie considérable plus marquée au niveau

des fosses sus et sous-épineuses, des éminences thénar et hypothénar;

b) une hypotonie plus marquée à gauche;

c) une diminution considérable de la force musculaire dans les parties distales;

d) une abolition des réflexes bicipital et tricipital ainsi que du cubito-pronateur; le styloradial est diminué;

e) on retrouve les mêmes troubles de la sensibilité qu'au niveau des membres inférieurs.

L'examen des nerfs craniens ne décèle aucun trouble subjectif ou objectif; le foie est normal mais sensible à la palpation.

Examen de laboratoire.

Albuminorachie élevée, 6,38 éléments à la cellule de Nageotte, quelques lymphocytes, absence de flore microbienne.

B. W. négatif, taux d'hémoglobine 80 %.

Numération : 3.920.000 g. r. par mm^3.

Leucocytes : 8.000.

Polynucléaires : neutrophiles 51 %; éosinophiles 3 %; basophiles 0 %.

Monocytes : 1 %.

Lymphocytes : 42 %.

La galactosurie provoquée est normale. Un nouvel examen de la formule sanguine effectué quelques temps après a montré la persistance de l'anémie et une lymphocytose à 40 %.

Actuellement, à la suite du traitement suivant : Iodaseptine salicylée, Bevitine intraveineuse, Auréomycine, Phénergan et galvanothérapie, la malade reprend peu à peu l'usage de ses membres : elle coud et peut commencer

à marcher; les douleurs à la pression des masses musculaires persistent encore; elles ont cependant retrouvé leur volume normal.

Cette malade a donc présenté à la suite d'une hépatite infectieuse post-grippale un syndrome quadriplégique polynévritique; en fait, la dissociation albumino-cytologique semble faire soupçonner le diagnostic de polyradiculonévrite de Guillain-Barré dont nous connaissons l'évolution essentiellement bénigne.

Cette forme vient confirmer les observations rapportées par Markoff, Zimmermann et Lowry et par Janota et Dobias au cours de l'évolution des hépatites à virus. Nous en avons retrouvé un cas semblable dans l'article de M. Pluvinage.

Observations de M. Pluvinage

Une jeune fille présenta un syndrome de Guillain-Barré absolument typique, à évolution prolongée. Il n'existait pas d'ictère mais le diagnostic fut soupçonné par la notion de contact prolongé avec un malade convalescent d'hépatite à virus, confirmée par les résultats des épreuves hépatites et ultérieurement par l'évolution d'une cirrhose mortelle.

Depuis longtemps, les auteurs pensent qu'un virus non spécifique est à l'origine du syndrome de Guillain-Barré: en effet, il a été observé au cours ou au déclin de certaines maladies infectieuses telles que la typhoïde, la grippe, la scarlatine, les oreillons, la varicelle, la syphilis tertiaire, et de la monocluéose infectieuse. Cependant certaines formes primitives paraissent être l'apanage d'un virus inconnu spécifique.

Nos observations viennent confirmer l'hypothèse d'une origine virale dans l'étiologie de certains syndromes nerveux jusqu'alors considérés comme primitifs et qui sembleraient faire partie du tableau clinique de ces maladies à virus auxquelles l'hépatite épidémique appartient.

Il nous a été donné de retrouver un syndrome de Guillain-Barré au décours d'un ictère dont l'origine virale paraît être incontestable; là encore, faute d'arguments probants, nous en sommes réduits à des hypothèses.

Observations du service de M. le Professeur Delmas-Marsalet

M. D... N..., âgé de 18 ans, sans profession, est envoyé dans le service par son médecin avec le diagnostic de poliomyélite.

Le début de la maladie remonte au 16 octobre 1949 et s'est manifesté par des maux de tête, une température à 39°2, des vomissements et un sub-ictère.

Devant la persistance de cet état infectieux, le médecin, appelé le 19 octobre, pose le diagnostic de jaunisse et donne un traitement léger : charbon, uroformine.

Le 20 octobre, le malade constate une certaine faiblesse de ses membres inférieurs qui ne semble pas s'être accrue depuis. Un médecin, appelé en consultation, conseille l'hospitalisation après avoir administré au malade 40 cc. de sérum de Petit. En résumé, il semble que le déficit moteur ait apparu progressivement du 17 au 20 octobre : le 22 octobre, apparition de troubles sphinctériens.

L'examen du système nerveux pratiqué ce même jour dans le service, montre :

1° Au niveau des membres inférieurs, une diminution de la motilité active dans la partie proximale des membres, surtout marquée à droite.

Une motilité passive très diminuée, avec hypotonie musculaire beaucoup plus nette à droite.

Les réflexes rotuliens et achilléens sont abolis. Pas de Babinski, les réflexes crémastériens sont eux aussi abolis.

Au point de vue sensibilité, rien de marquant, si ce n'est une légère myalgie de tous les muscles : il n'existe pas d'atrophie nette.

2° Au niveau du tronc, les réflexes cutanés abdominaux ont disparu : la position assise est impossible sans aide;

3° Au niveau des membres supérieurs, la motilité active est diminuée, surtout au niveau des extrémités; l'hypotonie est marquée; les réflexes tricipital et radial sont conservés. Il n'existe pas de trouble de la sensibilité : pas d'atrophie nette;

4° Au niveau de la face, il existe un début de paralysie faciale;

5° Devant les signes méningés : raideur de la nuque, Kernig, Brudzenski, on pratique une ponction lombaire qui montre une albuminorachie à 0 gr. 45 sans modification du glucose ni des chlorures, ainsi que 13,3 éléments à la cellule de Nageotte. La réaction du benjoin colloïdal montre une floculation dans les tubes 6, 7, 8 et 9.

On institue un traitement à l'Iodaseptine salicylée et à la Bévitine intraveineuse à forte dose.

Le 31 octobre on pratique un nouvel examen du L.C.R. qui montre 2 gr. 20 d'albumine avec 0,66 éléments à la cellule de Nageotte. La floculation du benjoin colloïdal existe dans les tubes 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9 et 10.

La dissociation albuminocytologique confirme l'hypothèse d'un syndrome de Guillain-Barré et le malade sort le 6 novembre 1949 en parfait état de guérison.

Cette observation typique confirme les localisations du virus au niveau des nerfs craniens et complète les descriptions de paralysie faciale rapportées par Stokes et Owen, ainsi que la très fine étude clinique de Fred Siguier; elle est un exemple frappant des origines virales du syndrome de Guillain-Barré.

Jusqu'à présent nous avons considéré les manifestations nerveuses survenant au cours de l'évolution de la forme commune des hépatites à virus.

Dans un seul des cas envisagés, cette évolution s'est terminée par un exitus qui semble avoir été imprévisible : le foie paraissait peu touché et il est difficile de croire que cette malade ait décédé de son hépatite; il semblerait plutôt que les troubles nerveux installés, dès le début de la maladie, soient les manifestations d'une polyencéphalite diffuse. Le pronostic de l'ictère épidémique serait donc sous la dépendance des atteintes extra-hépatiques et en particulier sujettes aux localisations au niveau du système nerveux central.

Il existe cependant, à côté des formes bénignes communément décrites, des formes primitives dont le tableau clinique s'accompagne d'un cortège de symptômes neurologiques d'une grande richesse.

A côté de certains cas isolés sporadiques, certaines épidémies sont constituées en majorité ou en totalité de formes malignes : telle l'épidémie suédoise observée par Bergstrand en 1927; telle encore la récente épidémie danoise décrite par Alsted et Jersild.

Ces formes malignes revêtent trois aspects principaux dont on discute encore dans l'entité clinique.

Les formes graves de l'hépatite épidémique

1° La forme aiguë fulminante dont l'évolution n'excède pas 10 jours, réalise le tableau clinique de l'ictère grave ou maladie de Rokitanski-Frérichs.

Lucke et Mallory, en 1941, ont observé 94 cas dans l'armée américaine : on retrouve dans leurs descriptions le début brutal, l'ictère d'apparition récente, les purpuras, les hémorragies et les signes nerveux qui précèdent l'issue

fatale. L'étiologie était certaine : il s'agissait d'hépatites sériques chez des blessés de guerre transfusés.

Cette forme a rarement été signalée en France jusqu'ici et nous n'insisterons point sur la description des syndromes nerveux qui l'accompagnent et qui sont maintenant connus de tous les cliniciens.

Plus intéressante est la deuxième forme grave de ces hépatites, ou :

2° Ictère catarrhal aggravé. Il se voit en France de façon sporadique. Decourt, de Gennes, en ont rapporté quelques cas. Chabrol l'a vu 12 fois en 5 ans. Nous en avons trouvé 2 observations dans le service de notre maître, M. le Professeur Aubertin.

Observation du service de clinique médicale de M. le Professeur Aubertin

Mme P... M..., âgée de 69 ans, entre dans le service le 7 octobre 1952, envoyée par les soins de son médecin pour un ictère aggravé.

Le début de la maladie remonte au 15 septembre : la malade, qui soignait sa fille depuis 3 semaines pour un ictère, se sent subitement fatiguée et s'aperçoit qu'elle présente elle-même des conjonctives jaunes. Peu à peu, s'installe en quelques jours un ictère sans température, sans frisson, sans trouble digestif, sans anorexie, sans douleur musculaire ou articulaire, sans prurit, sans hémorragie, mais avec décoloration des selles et coloration très foncée des urines.

Cet ictère semble avoir été variable dans son évolution : on institue un traitement à la Tifomycine pendant 12 jours accompagné de la thérapeutique de l'insuffisance hépatique. Il n'y aurait jamais eu ainsi de température.

Les antécédents ne montrent aucune dyspepsie d'origine hépato-vésiculaire. Une grossesse normale : un accouchement normal; pas de fausse-couche. Il y a 3 ans elle aurait subi une poussée hypertensive qui aurait entraîné un décollement de la rétine. Depuis lors, elle accuse une asthénie intense et aurait maigri de 10 kg.

Examen.

On est frappé par la coloration jaune intense des téguments et des muqueuses. La langue est saburrale, l'haleine fétide. Il existe un œdème très marqué au niveau des membres inférieurs avec signes du godet, que l'on retrouve au niveau de la région lombaire.

La température est à 38°9, le pouls à 90 bat irrégulièrement, la tension artérielle : 11-6, le foie paraît difficile à examiner étant donné la masse adipeuse de l'abdomen.

La rate n'est ni palpable ni percutable.

L'examen du système nerveux ne montre aucun signe subjectif; il n'existe pas de troubles de la motilité ni de la sensibilité. Les réflexes rotuliens sont abolis des deux côtés ainsi que les achilléens.

On institue un traitement à l'Auréomycine, aux extraits hépatiques Choay, sérum glucosé, K Thrombyl, Hépacholine.

Le 10 octobre, la malade est toujours fébrile. L'ictère persiste, la diurèse a augmenté : on adjoint 1 million d'unités de pénicilline par jour.

Le 13 octobre, après 3 jours de pénicilline, la température est tombée à 37°; la diurèse est normale, les œdèmes ont fondu, l'ictère persiste. Un tubage duodénal est pratiqué, on continue le traitement anti-infectieux.

Le 20 octobre, il se produit une aggravation brutale de l'état général. La malade se plaint de violentes douleurs

diffuses au niveau de l'abdomen, puis subitement, vomissements noirs, apparition de crises convulsives et de sueurs froides qui précèdent de peu la mort de la malade.

Laboratoire.

Les divers examens entrepris montrent une grosse atteinte du parenchyme hépatique :

Thymol test à 32.

Hanger ++.

Présence de pigments et de sels biliaires dans les urines.

Le Cholestérol total est abaissé à 1 gr. et le rapport

$$\frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}} = 0{,}38.$$

Le rapport $\frac{\text{Sérine}}{\text{Globuline}}$ diminué à 0,6 montre l'abaissement des albumines sériques à 32 gr. et l'augmentation des globulines à 52 gr.

Le sérodiagnostic pour leptospirose négatif.

L'évolution de l'hépatite indiscutable de cette malade s'est accompagnée de manifestations œdémateuses qui semblent, d'après certains auteurs, être d'un pronostic redoutable.

Les manifestations nerveuses furent très frustes : pendant la période ictérique seuls des troubles de la réflectivité ont pu être décelés. Les crises convulsives et le coma de la phase terminale font partie maintenant des descriptions classiques et nous n'y insisterons point.

Nous rapportons, en outre, une seconde observation où nous avons vu apparaître un tableau neurologique beaucoup plus riche, chez une malade qui n'a présenté aucun argument d'épidémicité qui puisse contribuer à son diagnostic d'hépatite à virus, mais les tests biologiques sont venus confirmer notre hypothèse d'un ictère par hépatite.

Observation du service de clinique médicale de M. le Professeur Aubertin

Mme X..., âgée de 45 ans, entre dans le service le 28 février 1950, salle 7, lit 29, envoyée par son médecin pour un ictère aggravé.

C'est une de ses voisines qui nous renseigne sur la malade : l'apparition de l'ictère semble remonter à une dizaine de jours; ictère franc avec coloration jaune des téguments, décoloration des selles, urine foncée et peu abondante.

Il existait un léger état saburral des voies digestives et une température à 37°5 - 38°.

Au bout d'une semaine les signes cliniques s'atténuent, les urines s'éclaircissent, les selles se recolorent en même temps que la coloration jaune de la peau tend à disparaître.

Mais très rapidement, reprise de l'ictère avec diminution de la diurèse et vomissements; puis la malade s'installe dans un subcoma qui entraîne son hospitalisation.

L'examen, pratiqué le 1er mars 1950, montre une malade somnolente qui répond très mal aux questions.

Il existe une agitation marquée des membres inférieurs avec mouvements de type choréo-athétosiques. Le foie est petit, la rate percutable.

Il n'y a pas de signes méningés, l'étude de la motilité passive ou active ne montre rien d'anormal.

Les réflexes tendineux sont conservés : on institue le traitement suivant : sérum glucosé, Vanilone, extrait hépatique, Lobamine.

Le 2 mars, l'état reste stationnaire : l'omnibulation persiste, il existe toujours des mouvements de type choréo-athétosiques des deux côtés, avec en plus, au niveau du membre supérieur gauche, des mouvements de grande amplitude du type hémiballisme.

Les réflexes tendineux sont très vifs, il n'y a pas de signe de Bàbinski.

Le 4 mars, l'état général s'aggrave, la respiration est stertoreuse, les mouvements de déglutition deviennent impossibles, l'ictère fonce, le coma s'accentue, les mouvements choréo-athétosiques augmentent de vitesse et la malade meurt le 5 mars.

La nécropsie montre un petit foie avec un peu de liquide d'ascite; une grosse rate.

Examen de laboratoire.

B. W. négatif. Urée : 0 gr. 52.

Dans les urines, traces d'albumine, de glucose, pas d'acétone, présence de nombreux pigments et sels biliaires.

Numération : 4.600.000 g. r.

La formule leucocytaire est normale.

Le taux de cholestérol est normal.

La bilirubine totale est de 22,5 unités Van den Bergh.

Le Thymol test à 43. Hanger +.

En résumé, nous avons eu affaire à une hépatite ictérigène maligne chez une femme ménopausée. Les troubles nerveux qui ont précédé le décès de la malade ont été très riches et semblent avoir eu pour origine ces formes polyencéphalitiques déjà décrites dans la clinique de la forme commune de l'hépatite à virus.

D'autre part, le petit foie retrouvé à l'autopsie ainsi que le liquide d'ascite semblent faire la transition avec la dernière forme grave de l'hépatite épidémique que nous allons maintenant décrire.

3° L'ictère grave cirrhogène.

Chabrol, qui l'a observé souvent, malgré l'enquête minutieuse à laquelle il s'est livré, s'est étonné de ne point retrouver dans l'histoire du malade des prodromes fébriles et l'épidémicité des ictères infectieux. Là encore, les

syndromes nerveux rencontrés sont d'apparition tardive et précèdent de peu l'exitus.

Pierre Fargetton, dans sa thèse inaugurale, emprunte à J.-L. Nicod un cas typique de ses formes graves.

Observations J.-L. Nicod

Il s'agit d'une fillette de 7 ans qui fait, en même temps que sa sœur et d'autres enfants, un léger ictère accompagné pendant une dizaine de jours de vomissements fréquents. L'état s'améliore ensuite : l'enfant se lève, mais reste fatiguée, elle est agitée et transpire abondamment et facilement. Au bout de quinze jours, l'ictère s'accentue peu à peu sans qu'il y ait eu de fièvre ni d'autres symptômes : le foie est gros et non douloureux.

Deux mois après le début de la maladie apparaissent des crises violntes d'agitation, entrecoupées de longs moments d'apathie, qui se terminent deux jours après par le décès de la fillette. L'autopsie révéla une lésion hépatite d'atrophie chronique et avec grosses proliférations fibreuses, néocanalicules et régénération partielle d'acini sans image de cirrhose.

Les formes graves de l'hépatite à virus, et en particulier l'ictère catarrhal aggravé, s'accompagnent toujours d'un pronostic redoutable et témoignent d'une lésion irréversible du parenchyme hépatique, et probablement d'une poliencéphalite diffuse.

A partir de ces quelques observations isolées nous ne pouvons pas évaluer, dans quelles proportions il peut exister des atteintes du système nerveux, au cours de l'évolution de l'hépatite épidémique.

Cependant, ces quelques syndromes neurologiques tendent à prouver que le tableau clinique de l'hépatite à virus s'enrichit de jour en jour depuis que les cliniciens s'efforcent à la connaître.

En résumé, si l'on veut grouper les syndromes rencontrés sous leurs formes symptomatiques, nous pouvons décrire :

— 3 épisodes confusionnels survenant en pleine phase

ictérique;

— 1 syndrome de paraplégie flasque à type polynévritique;

— 2 syndromes de Guillain-Barré, dont l'apparition a été tardive, à la suite d'un ictère par hépatite;

— 1 syndrome comateux banal au cours d'une forme grave;

— 1 syndrome extra-pyramidal ayant entraîné des mouvements de type choréo-athétosique au cours de l'évolution d'une hépatite maligne.

DIAGNOSTIC

La difficulté du diagnostic de l'hépatite à virus réside dans le fait que le clinicien possède fort peu d'arguments biologiques spécifiques qui puissent lui venir en aide.

— En effet, la culture du virus isolé dans les selles ou dans le liquide duodénal, n'est pratiquée que dans fort peu de laboratoires. L'Institut Pasteur de Casablanca, sous la direction de M. le Médecin Général Blanc, utilise cette méthode de diagnostic en inoculant les membranes chorioallandoïdiennes d'œufs embryonnés, suivant la méthode des auteurs allemands Siede, Meding et Louz.

— G. Henle et ses collaborateurs (G. Drake, W. Henle et Stokes) ayant réussi à cultiver le virus, ont essayé de mettre ou point une méthode nouvelle :

Une souche du virus de l'hépatite : souche Akiba, est passée 10 fois de suite sur une culture de tissu embryonnaire de poulet et transférée dans la cavité ammiotique d'un embryon de poulet de 8 jours. Après une incubation de 7 jours à 37°, l'ensemble de l'œuf, à l'exception de l'albumine, est émultionné dans un volume égal de solution physiologique. Des dosages successifs sur d'autres embryons sont alors pratiqués et finalement on recueille

le liquide amniotique du sixième au septième embryon, liquide utilisé comme antigène pour le test cutané. Cet antigène est au préalable inactivé par les ultra-violets. On pratique une injection intradermique de 0 cc. 1 de cette préparation.

Les résultats sont médiocres : 10 sujets convalescents d'une récente atteinte épidémique eurent une réaction positive. Cette réaction fut également très nettement positive chez 24 volontaires qui s'étaient exposés au virus de l'hépatite et qui avaient montré quelques signes cliniques ou biologiques, alors que chez 9 autres volontaires indemnes de l'atteinte virusienne, le test cutané restait franchement négatif.

Par ailleurs la fréquence avec laquelle ce test cutané était positif chez les sujets qui avaient eu auparavant une hépatite n'était pas plus grande que chez des adultes pris au hasard; ce qui tendrait à prouver que cette réaction cutanée est transitoire.

— Pour le clinicien, en dehors des grandes épidémies, le contexte épidémique est trop faible ou même inexistant (Chabrol). On devra interroger minutieusement le malade.

Le tableau d'un ictère franc, banal ou même léger, accompagné de quelques signes généraux dans l'évolution duquel on rencontrera un épisode nerveux devra faire suspecter l'origine de l'hépatite à virus.

— A l'appui de la clinique on fera appel au laboratoire :

1° La galactorsurie provoquée de Bauer fortement positive à la période d'invasion;

2° La rétention de l'eau et des chlorures;

3° La dissociation lipocholalique : lipémie normale et cholalimie élevée;

4° Les réactions de floculation, Hanger, Mac Lagan, fortement positives;

5° L'étude des globulines par l'électrophorèse, qui montrerait une augmentation considérables des γ globulines, moins importante des α globulines.

— Il existe une méthode de diagnostic extrêmement utile et couramment utilisée dans certains services : c'est la ponction du foie, utilisée prudemment en France par Fiessenger; elle a été reprise par les auteurs danois Iversen, Rohohm et Kramp et par Axenfeld, Bran et Stahel : à Dakar elle est utilisée d'une façon systématique et les résultats qu'elle apporte sont fort intéressants : ce sont les lésions d'hépatite décrites par Eppinger et par Voegt.

Elles se résument en une dégénérescence centro-lobulaire du parenchyme avec restitution *ad integrum* dans les cas bénins; en une dégénérescence diffuse et irréversible dans les formes graves.

— Les différents syndromes nerveux rencontrés au cours des hépatites épidémiques posent un problème étiologique très difficile à résoudre, d'autant plus que des auteurs tels que Costa et Troisier en France, ont soulevé la question des formes anictériques où seule la notion d'épidémicité et l'aide des épreuves fonctionnelles hépatiques peuvent venir en apporter la solution.

— Il faudra penser enfin aux diverses manifestations nerveuses que peuvent engendrer certains virus neurotropes :

1° Virus de la Poliomyélite antérieure aiguë :
La recherche du virus dans les selles,
L'aspect évolutif des paralysies,
Les séquelles permanentes feront porter le diagnostic;

2° Virus de la mononucléose infectieuse donne, à titre exceptionnel, des manifestations nerveuses. Le clinicien possède une excellente réaction biologique qui lui permettra d'affirmer la maladie : la réaction de Paul et

Bunnel. Cependant, divers auteurs s'accordent à la trouver positive dans des cas indiscutables d'hépatites épidémiques.

La rareté des manifestations nerveuses au cours de cette affection, l'angine du début, les adénopathies pourront venir affirmer la maladie.

PRONOSTIC

Il est difficile d'accorder à la symptomatologie nerveuse rencontrée au cours de l'évolution des hépatites à virus la part réelle qui lui est due dans le pronostic de l'affection.

Cependant, d'après les quelques exemples que nous avons décrits il semble :

1° Que les atteintes précoces du système nerveux : signes méningés, signes en foyer de l'atteinte du système extra-pyramidal et troubles confusionnels régressent totalement, ne laissant aucune séquelle.

Les affirmations de Thorling qui rapporte plusieurs observations de ce type, paraissent être confirmées;

2° Les atteintes du système nerveux périphérique, polynévrites, polyradiculonévrites de Guillain-Barré, prolongent l'affection mais régressent totalement. Elles surviennent en général après la phase ictérique;

3° Les symptômes neurologiques survenant tardivement au cours d'une hépatite infectieuse, en fin de période ictérique, ne sont que les témoins de la gravité des lésions du parenchyme hépatique et sont alors d'un pronostic redoutable;

1° Il reste le problème de formes anictériques des hépatites, pour lesquelles il est très difficile de porter des affirmations précises. Les troubles nerveux rencontrés alors doivent poser aux cliniciens le problème de leur étiologie. Nous n'avons pas assez d'arguments pour porter un jugement appréciable.

En définitive, le pronostic de ces syndromes neurologiques semble être sous la dépendance de la gravité des lésions de la cellule nerveuse quand ils sont d'apparition précoce, et sous l'influence de la lésion de la cellule hépatique quand leur apparition est tardive.

Les documents anatomiques et les études histologiques sont suffisamment nombreux pour que l'on puisse avoir une vue assez précise des lésions nerveuses. Llles n'ont rien de caractéristique et sont souvent très discrètes.

M. Pluvinage, à qui nous empruntons cette description, rapporte les faits suivants :

Macroscopiquement, les centres nerveux sont indemnes ou présentent tout au plus un œdème assez diffus. Histologiquement, en dehors de l'œdème, on peut constater 3 types de lésions :

1° Des lésions cellulaires dégénératives, généralement très discrètes, plus rarement diffuses et intenses, pouvant aller jusqu'à la disparition des cellules par plaque;

2° Des lésions inflammatoires qui, le plus souvent, sont tout à fait à l'arrière-plan : petites infiltrations des espaces méningés, quelques manchons lymphocytaires périvasculaires, réactions dans l'ensemble si discrètes que l'on hésite à parler à leur propos de méningo-encéphalite. Quand il s'agit d'une méningo-encéphalite comme le pensent Lucke, Micke et Mallory, Taylor, Wood, Weinstein et Davidson, cette interprétation n'est valable que pour un petit nombre de cas et bien souvent les lésions inflammatoires sont absentes ou d'une discrétion telle que leur interprétation demeure problématique;

3° Les lésions vasculaires peuvent être aussi rencontrées sous forme de purpura cérébral (Observation de Fanconi), sans infiltrat inflammatoire, tantôt diffuses, tantôt localisées ou du moins prédominantes à la région des noyaux gris centraux, du tronc cérébral et des formations périventriculaires, c'est-à-dire approximativement les zones intéressées dans la poliencéphalité hémorragique supérieure de Wernicke).

Quelques auteurs, tels que Wood, Benjamin et Hoyt, ont retrouvé des thromboses au niveau des petits vaisseaux.

En fait, l'examen histologique rend imparfaitement compte de l'allure clinique de la maladie et contraste par sa discrétion avec la symptomatologie bruyante.

PATHOGENIE

L'interprétation des accidents nerveux survenant au cours des hépatites épidémiques suscite de nombreuses difficultés et a donné lieu à diverses théories.

Il convient d'emblée de remarquer que la symptomatologie très riche groupe des syndromes cliniques variés, tant du point de vue clinique qu'au point de vue évolutif.

Actuellement, il n'est pas possible de porter des conclusions définitives tant que les études anatomiques n'auront pas prouvé des lésions organiques nettes.

Depuis fort longtemps, les auteurs ont fait un rapprochement entre les lésions hépatiques et les manifestations nerveuses concomitantes.

Brown-Séquard s'en est le premier inquiété dans son *Course of lectures on the Physiology and Pathology of the central nervous system* (Leçon X, Philadelphie, 1860). Bronner, en 1892, traite dans sa thèse inaugurale du problème de l'influence pathogénique des maladies du foie sur le développement des affections chroniques des centres nerveux, et Léopold Lévi, en 1896, parle déjà de l'hépatotoxhémie.

En ce qui concerne les hépatites épidémiques, le problème est double. Il s'agit de savoir si les troubles nerveux survenant au cours de l'évolution de l'hépatite doivent être attribués au neurotropisme du virus ou bien s'ils sont simplement dûs à des troubles métaboliques engendrés par la cellule hépatique.

1° Le rôle direct du virus de l'hépatite infectieuse sur le système nerveux ne peut être éliminé.

Trousseau défendait la conception suivante : l'ictère est une maladie générale susceptible de frapper parallèlement plusieurs organes ou plusieurs tissus.

C'est la conclusion à laquelle arrivait Chabrol dans son étude sur les virus ictérigènes de rencontre; il a précisé que le terme d'hépatite n'était pas justifié et que la découverte du virus ne devait pas marquer un recul en reprenant les vieilles étiquettes de Frerichs et Richardière.

En effet, pour lui, l'ictère épidémique est une maladie infectieuse générale qui peut frapper l'émonctoire hépatique à tous les étages lobulaires et biliaires, de même qu'elle traduit ses méfaits sur d'autres organes et en d'autres tissus.

Cette notion de maladie infectieuse générale s'impose aujourd'hui à la plupart : les recherches expérimentales de Boer et Verlinde ont démontré à la période fébrile la présence du virus dans les principaux viscères; Junet et Alphonse ont apporté une explication simple des troubles nerveux observés à la période de début. Ils seraient dûs

à l'atteinte des centres nerveux par le virus, les opposant ainsi aux manifestations tardives des polynévrites qui proviendraient de troubles métaboliques.

2° La possibilité d'un virus de sortie a été envisagée par divers auteurs. Il est bien connu qu'une infection prédispose à l'apparition de troubles engendrés par un germe ou un virus différent qui vivait jusqu'alors dans l'organisme à l'état saprophyte : l'asthénie intense imposée à l'individu par l'hépatite entraînerait le développement de ces virus de sortie, neurotropes.

Ainsi, dans un cas de Martin et Stern concernant une hépatite infectieuse avec paralysie faciale, les auteurs mirent en évidence dans les selles du malade un virus poliomyélitique.

Le cas est trop isolé pour que nous y apportions une réelle attention; il est très simple d'imaginer la présence d'un virus de sortie, mais celui-ci n'a jamais pu encore être mis en évidence et son existence réelle est douteuse.

Enfin il existe un si grand nombre de virus à l'état latent chez des individus normaux qu'il est presque impossible d'affirmer, même si on arrive à les mettre en évidence, qu'il s'agit de l'agent responsable des troubles nerveux. Et, d'autre part, on conçoit difficilement que ces virus de sortie ne se manifestent pas plus souvent à l'occasion d'infections banales mais sévères;

3° La théorie allergique. Certains auteurs, tels que Fanconi, pensent que les phénomènes de poliencéphalites rencontrés au cours de l'hépatite à virus sont d'origine allergique et dans l'observation du purpura cérébral, rapportée par cet auteur, l'hémorragie entrerait dans le cadre des réactions hyperergiques du système nerveux.

On a reproduit expérimentalement ces encéphalites allergiques, mais il est à noter qu'il a été impossible de les reproduire avec le tissu nerveux périphérique.

Pette admet l'hypothèse d'une réaction antigène-anticorps au sein de la fibre nerveuse; son principal argument réside en ce que la date d'apparition des polynévrites et des polyradiculonévrites au cours des affections les plus diverses est toujours sensiblement la même;

1° Rôle des lésions hépatiques. Lorsque Frerichs rapportait toutes les manifestations des ictères graves à une même lésion parenchymateuse, l'atrophie jaune aiguë du foie, il se gardait bien d'expliquer par là toutes les manifestations rencontrées au cours des ictères bénins. On peut proposer deux groupes de solutions qui ne s'opposent pas mais, bien au contraire, se complètent :

a) Une intoxication des cellules nerveuses fragiles par des déchets organiques que le foie, profondément lésé, est incapable d'arrêter ou qui peuvent encore provenir de la destruction du parenchyme hépatique : c'est l'hépato-toxhémie de Léopold Lévi; le foie laissant échapper dans le sang des produits intermédiaires du métabolisme, tels qu'acides aminés, corps cétoniques, hautement toxiques;

b) La théorie métabolique à laquelle se rattachent les noms de Junet et Alphonse, invoque l'absence d'un principe indispensable à la vie de la cellule nerveuse et que le foie déficient serait incapable de fixer ou de transformer.

Cette théorie bien connue rapproche les névrites alcooliques de celles du béri-béri, le trouble nutritif essentiel résultant d'un défaut du métabolisme de l'acide pyruvique nécessitant un apport supplémentaire de vitamine B 1.

Elle serait à l'origine des accidents nerveux tardifs survenant au cours de l'hépatite à virus.

CONCLUSIONS

I. — Bien avant l'identification expérimentale des hépatites à virus, les cliniciens ont remarqué la fréquence simultanée des troubles hépatiques et neurologiques.

1° Au cours de l'intoxication alcoolique dont les symptômes varient du simple « foie congestif » au stade de cirrhose confirmée, les troubles neurologiques sont presque toujours retrouvés : les uns frappant le système nerveux périphérique sous la forme de polynévrites plus ou moins étendues, les autres ayant pour origine de multiples hémorragies du tronc cérébral du type de la polioencéphalite hémorragique supérieure de Wernicke, d'autres enfin témoignant d'une atteinte diffuse du système nerveux, responsable de troubles psychiques variés pouvant réaliser au maximum un état démentiel;

2° Au cours de l'évolution du béri-béri, dont on rapproche les manifestations de l'intoxication alcoolique, on retrouve les mêmes descriptions cliniques : troubles psychiques et polynévrites;

3° A la phase terminale de l'insuffisance hépatique d'origine toxique, infectieuse, métabolique ou néoplasique, le tableau de l'ictère grave s'accompagne toujours d'un cortège de manifestations neurologiques bien connues;

4° Dans les affections hémolytiques du nouveau-né, l'atteinte des noyaux gris centraux est à l'origine de séquelles permanentes et graves, et le tableau de la maladie de Pfannenstiel, ou ictère nucléaire de Schmorl et Baar, en est un exemple frappant;

5° Enfin nous signalerons la rigidité et les tremblements signant une atteinte du système extra-pyramidal, ainsi

que le syndrome psychique évoluant de pair avec une cirrhose hépatique, qui constituent le tableau d'une affection hérédo-dégénérative : la maladie de Wilson

Le tableau neurologique varié rencontré au cours de l'évolution des hépatites à virus vient confirmer ces différentes acquisitions : à savoir qu'il peut toujours exister des formes nerveuses évoluant de pair avec des lésions hépatiques.

II. — Le diagnostic de ces formes nerveuses est essentiellement un diagnostic clinique tant que des examens de laboratoires spécifiques (séro-diagnostic ou culture) ne seront pas entrés dans la pratique courante.

III. — Certaines formes nerveuses peuvent être anictériques et doivent conduire le clinicien à la recherche des épreuves fonctionnelles du foie mais la difficulté du diagnostic est grande quand on ne possède aucun argument épidémiologique.

IV. — Il est possible que le syndrome de Guillain-Barré dont on a déjà soupçonné une étiologie virusienne à la suite d'une mononucléose infectieuse, soit fréquemment une complication de l'hépatite à virus.

V. — Le pronostic des formes nerveuses tardives postictériques qui atteignent les nerfs périphériques au cours des hépatites épidémiques, semble être bénin et en fonction du degré d'altération du parenchyme hépatique.

SERMENT

En présence des maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes ; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Bordeaux, le 10 juillet 1953.
Pour le Doyen :
L'Assesseur,
R. SIGALAS.

Vu, bon à imprimer :
Le Président du Jury,
P. DELMAS-MARSALET.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 11 juillet 1953.
Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

HISTORIQUE ET EPIDEMIOLOGIE

ANDERSEN (T.-T.). — The etiology of hepatitis epidemica (*Acta Méd. Scand.*, 1937, 93; 209, 27).

ANDERSEN (T.-T.) et TULINIUS. — *Acta Méd. Scand.*, 104, 550, 1940.

BASHFORD. — Epidemic catarrhal jaundice, notes on a departemental outhreack (*Lancet*, London, 1934, 2, 1.008).

BLAISDELL. — Epidemic jaundice (*Med. J.*, London, 1939, 9, 43, 9).

CARMENA (M.-R.) et GARRIDS. — Epidemia de ictericia infeciosa (*Rev. Esp. Méd. Cir. guerra*, 1940, 4; 331, 43).

CACHIN. — L'hépat. ép. et ses séquelles (*Sem. des Hôpitaux*, 30-9-1949, n° 72, p. 2.948-57).

CACHIN. — L'hépatite épidémique (*Presse Méd.*, 25 août 1948, suppl. n° 49, 592 A.).

CHAUFFARD. — *Revue de Médecine*, janvier 1885.

COLIN. — *Traité des maladies épidémiques*, 1879.

EVANS. — Comments on an epidemic of hepatitis (*Bul. M.*, J. 1942, 2, 446, 9).

FRANCONI (G.). — *Die Poliomyelitis und ihre Grenzgebiete* (Benno Schwabe et C°, Bâle, 1944).

FINDLAY et WILCOX. — *Lancet*, 1945, p. 594.

FRENDENBERG. — Epidémiologie de l'hépatite épidémique (*Soc. Méd. Bâle*, 2 décembre 1942).

FRITSCH. — Thèse de Strasbourg, 1861.

HALLFREN. — Hépat. ép. en Suède (*Acta Méd. Scand.*, 1942, suppl. 140).

HALLGREN. — *Acta Med. Sc.*, 115, 22, 1943.

HAVENS. — *J. A. M. As.*, 134, 653, 1947.

HAVENS et Van ROOYEN. — *Lancet*, 17 février 1945, p. 202.

HOWELLS et KERR (Olav). — *Lancet*, 12 janvier 1946, p. 51.

IVERSEN. — Etiologie et Epidémiologie de l'hépatite épidémique et l'hépatite par inoculation (*Nord. Med.*, 1946, 30, n° 14, 733-738).

JUNET (R. et W.). — Ictère infectieux transmis par un donneur de sang (*Rev. Méd. de la Suisse Romande*, n° 9, p. 57, 25 juillet 1938).

MARSHALL et LONDRER. — *Roy. Med.*, 10 oct. 1947, p. 310, 11.
NEEFE, STOKES et GELLIN. — *Am. J. Med. Sc.*, 210, p. 561, 1945.
OZANAM. — *Histoire des mal. ép.*, t. I, 1817; t. V, 1823.
PRINGLE. — *Observations sur les maladies des Armées, dans les camps et dans les garnisons*, 1795.
SEGUIN. — Thèse de Bordeaux, 1888.
SHEINBERG. — *J. A. M. As.*, 134, 841, 1947, *Hep. Ser. Jaundice.*
SIEDE (W.) et MEDING (K.). — *Klin. Wochenschrift*, 1941, 20, 1065.
STEINER (E.-R.). — *Brit. Med. J.*, 1944, 110.
VERLINDE et BOER. — *Ned. Tydschr. Geneesk.*, 1943, n° 87, p. 1.304.

ETUDE CLINIQUE ET PATHOGENIQUE

ABEL, HEULLY, DORNIER et LASCOMBES. — Société de Méd. de Nancy, séance du 26 nov. 1952. — Syndrome extra-pyramidal au cours d'une hépatite à virus.
BARKER (M.-H.), CAPPS (R.-R.) et ALLEN (F.-W.). — Hépatite chronique sur le théâtre d'opérations méditerranéennes : un nouveau syndrome clinique (*J. Am. Ass.*, 3 nov. 1946, n° 129, p. 653-659).
BROWNER. — Thèse Lyon, 1892, n° 661.
CACHIN. — L'hépatite épidémique (*Presse Méd.*, 25 août 1948, sup. n° 49, 592, A.).
CARDI (J.). — *Ann. de Médecine*, 1938, 43, 344, I.
CACHERA. — Le problème de l'hépatite inf. et de l'ictère catarrhal (*Journal du Praticien*, 3 juillet 1947, p. 313-315).
CHABROL. — L'ictère épidémique et ses séquelles : Et. clinique et pathogénique (*Bull. Ass. Et. Phys.*, Path. Foie Méd., 1946, n° 2).
CHABROL. — *Bulletin de l'Académie Méd. Paris*, 1943, 127, 492. — *Presse Méd.*, n° 35, 25 juillet 1942. — *Revue du Foie*, t. V, n° 5, sept.-oct. 1946, p. 264-279).
CLAISSE. — Les formes anictériques des hépatites épidémiques (*Paris Méd.*, nov.-déc. 1950, suppl. 119, 120).
Clinique des Hépatites à virus (*Klinische Medizin.*, Vienne, 1er octobre 1952).
DARMADY (E.-M.) et HARDWICK. — Hépatite transmise par la seringue (*Lancet*, 28 juillet 1945, 2, 106).
DEMOLE (M.). — *Helvétia Méd. Acta.*, 1945, 12, 214. — Prairs 1945, 34, 579 et 593).
DEMOLE et MARKOFF. — *Schweiz. Med. Wochenschrift*, 1945, 75, 475.
FARGETTON (P.). — *Contrib. à l'étude de l'hép. épid.* (Thèse, Lyon, 1948).

GARDNER, ROVELSTAD, MOOSH, STREITFELD et KUONELTON. — L'hépatite parmi les troupes américaines d'occupation en Allemagne. Etude complète avec étude particulière du rôle de l'alcool d'une part, de l'activité physique d'autre part (*Ann. Int. Méd.*, mai 1949, 30, n° 5, 1.009-1.019).

GUTZEIT. — Ictère infectieux en Charente (*Münch. Med. Woch.*, n°s 8 et 9, 1942).

HENLE (G.), DRAKEME, HENLE (W.) et STOKES (J.-J.). — *Proc. Soc. Exp. Brit. Med.*, Avril 1950, n° 75, 603-605).

JERSILD. — *New Engl. J. Med.*, 237, 8, 1947.

JUNET et ALPHONSE. — L'hépatite épidémique et ses séquelles (*Gastro Enterologia*, 1941, 71, n° 1, 24-61).

JUNET et ALPHONSE. — La valeur des épreuves fonctionnelles du foie dans l'appréciation des séquelles de l'hépatite épidémique (*Bull. As. Et. Phys. Path. Foie Nut.*, 1946, n° 2).

KRESBACH. — Osteo Pantschitz et M. Drescher (*Wiener Klinische Wochenschrift*, 30 oct. 1952).

Klinische Medizin., Vienne, 1er octobre 1952 (Clinique des hépatites à virus).

LANDOLT. — *Schweiz. Med. Wochenschrift*, 1942, 72, 1.346.

LÉVI (Léopold). — Thèse de Paris, 1895-96.

LOEPER. — *Les hépatites* (Masson et Cie, Paris, 1937). — *Bull. Ac. de Méd.*, Paris, 1945, 129, 33).

MARKOFF. — *Schweiz. Med. Wochenschrift*, 73, 1943-1944, 74, 2. — *Gastroenterologia*, 1945, 70. — *Aerztl. Monatshefte*, 1945, 1, 37.

NICOD (J.-L.). — *Schweiz. Med. Wochenschrift*, 1944, 74, 1.193. — L'hépatite épidémique. Pathogénie. *Ana. Path., Gastroenterologia*, 1946, 71, n° 1-2, 62, 82.

PLUVINAGE (R.). — Les manifestations neurologiques au cours des hépatites à virus (*Monde Méd.*, sept.-oct. 1952).

SIGUIER (Fred). — *La Presse Médicale*, avril 1953.

STOCKES (J.-F.), OWEN (J.-R.) et HOLMES (E.-G.). — Complications neurologiques de l'hépatite infectieuse (*Brit. Med. Journal*, 10 nov. 1945, 2, n° 4427, p. 642-644).

THORLING. — Compl. neurologiques dans les hépatites inf. aiguës (*Acta Med. Scandinavia*, 1950, 137, n° 5, 322-334).

VOEGT. — *Klin. Wochenschrift*, 1943, 22, 318.